

ヒト消化器神経内分泌腫瘍におけるmTOR 発現と活性動態に関する研究

著者	笠島 敦子
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2820号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62476

氏 名	かきしま あつこ 笠島 敦子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 9 月 8 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医学科専攻
学位論文題目	ヒト消化器神経内分泌腫瘍における mTOR 発現と活性動態に関する研究
論文審査委員	主査 教授 笹野 公伸 教授 佐々木 巖 教授 本郷 道夫

論 文 内 容 要 旨

目的：近年神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumours : NETs) の患者数は急速に増加しており、その正確な病態の把握、並びに個々の症例に応じた的確な治療法の早期確立が望まれている。近年、消化器神経内分泌腫瘍 (gastroenteropancreatic NETs : GEP-NETs) 症例に対して mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤を用いた新たな薬物治療がその臨床的有効性および安全性の点から大きな注目を集めている。しかし、実際の NETs の腫瘍細胞における mTOR、加えてその薬理作用を考えるに際して極めて重要な役割を担うと考えられている eIF4E-binding protein (4EBP) の発現動態は実際の GEP-NETs ではほとんど検索されていない。そこで本研究では、mTOR ならびに 4EBP1, 活性型の phospho-4EBP1 (p-4EBP1) が実際の GEP-NETs 症例でどのように発現しているのかを tissue microarray を用いた免疫組織化学的に検討した。さらにその発現パターンを解析し、個々の患者の臨床病理学的因子および患者生存予後と比較検討した。

方法と結果：外科手術検体が入手可能であった 99 症例 (foregut NET 47 症例、midgut NET 52 症例) から tissue microarray を作製し、mTOR, 4EBP1, p-4EBP1 の発現を免疫組織化学的に検討した。mTOR, 4EBP1 は細胞質にその発現性が認められ、p-4EBP1 は細胞質および核双方で陽性所見が認められた (mTOR : 61/99 例 (61.6%), 4EBP1 : 92/99 例 (92.2%), 細胞質 p-4EBP1 : 79/99 例 (79.8%), 核 p-4EBP1 : 69/99 例 (69.7%))。Foregut 由来と midgut 由来の腫瘍を比較すると、これらの因子は前者で有意に高い発現頻度を呈した (mTOR : $p=0.035$, 4EBP1 : $p<0.001$, 細胞質 p-4EBP1 : $p<0.001$, 核 p-4EBP1 : $p<0.001$)。更に foregut 由来の腫瘍では遠隔転移群は非転移群に比して統計学的に有意に高い mTOR 発現が認められた ($p=0.035$)。mTOR, 4EBP1, p-4EBP1 の発現は、foregut, midgut 由来の双方で腫瘍細胞の Ki67 陽性細胞数、すなわち腫瘍細胞の増殖動態と有意な正の相関関係 (mTOR : $p=0.038$, 4EBP1 : $p<0.001$, 細胞質 p-4EBP1 : $p=0.020$, 核 p-4EBP1 : $p=0.010$) を示した。この事は、

NET 症例では mTOR 経路が活性化すると腫瘍細胞の増殖が亢進することを示している。加えて転移リンパ節における腫瘍細胞での細胞質における p-4EBP1 の陽性率は、同一症例の原発組織における陽性率と比較し有意に高値を示した ($p=0.020$)。しかし、臨床病期が進行した Stage IV midgut NET 症例ではいずれの発現動態も生存予後との相関性は認められなかった (mTOR: $p=0.156$, 4EBP1: $p=0.488$, 細胞質 p-4EBP1: $p=0.547$, 核 p-4EBP1: $p=0.065$)。

結論: GEP-NETs における mTOR および 4EBP1 は今回の検討では、NET が foregut か midgut 由来かによってまったく異なる発現動態を示した。更に原発部位におけるこれらのシグナル伝達系に関わる因子の発現動態によりその後転移する可能性も異なる事も示唆された。更にこれら両者が原発病巣よりも転移病巣でよりその発現が亢進する事も認められた。以上より個々の患者における mTOR, 4EBP1 および p-4EBP1 の発現動態が、mTOR 阻害剤に対する治療効果に強い影響を与える可能性も示唆された。更に今後 GEP-NETs において mTOR 阻害剤が使用される場合、治療対象症例の選定を目的とした GEP-NETs での病理組織学的評価の必要性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名.....ヒト消化器神経内分泌腫瘍における mTOR 発現と活性動態に関する研究.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 病理部

学籍番号 氏名 笠島 敦子

ヒト消化器神経内分泌腫瘍における mTOR 発現と活性動態に関する研究”と題した本論文は本邦でも発症頻度が増加しているヒト消化器神経内分泌腫瘍において細胞内情報伝達系の中心を果たしている mammalian target of rapamycin (mTOR)発現を検討した論文である。この mTOR に対しての特異的阻害剤である RAD001 は本邦では短命細胞型腎細胞癌に対しての治療薬として使用されているが、来年始めには本研究が対象としているヒト消化器神経内分泌腫瘍に対しても臨床的に使用されだされる事が予想されている。しかしこの RAD001 が治療標的としている mTOR そのものの発現動態は活性化型であるリン酸型の mTOR, 並びにシグナル伝達系で極めて重要な役割を果たしていると考えられる eIF4E-binding protein (4EBP) も含めてほとんど実際の消化器神経内分泌腫瘍では報告されてこなかった。このような背景からも、mTOR の発現動態を免疫組織化学的に比較的多くの症例で tissue microarray を用いて検討し臨床病理学的因子並びに患者の臨床予後との相関を求めた本研究はまさにタイムリーな研究であると考えられる。

得られた結果の中で特に興味を持たれる内容として、腫瘍細胞での mTOR 系が活性化するとその増殖活性も亢進するという結果である。今迄多くの in vitro で mTOR 経路と腫瘍細胞の増殖動態の関係が考察されてきたが、実際の臨床症例で細胞増殖との関連を検討した研究報告は決して多くはなくこの意味では本研究は有意義な成果を出したと考えられる。更に転移病変で腫瘍細胞の細胞質での上記の 4EBP1 の活性化型である p-4EBP1 の発現が増加している所見もこの因子が活性化されるという事と腫瘍細胞の悪性度との関連で興味深い所見となっている。更に本研究の結果から個々のヒト消化器神経内分泌患者における腫瘍細胞での mTOR, 4EBP1 および p-4EBP1 の発現動態が、mTOR 阻害剤に対する治療効果に強い影響を与える可能性も示唆された。

しかし今後の検討課題としては、本研究は対象がドイツ人という事もありほとんどが前腸(foregut)と中腸(midgut)由来の消化器神経内分泌腫瘍であり、日本人を含むアジア系人種で発生頻度が比較的高い後腸(hindgut)由来の腫瘍症例が検討されていない事があげられる。同様の研究を本邦の消化器神経内分泌腫瘍患者で今後検索を行いドイツ人を対象とした本研究と同じような結果が得られるのか否か？又 hindgut 由来の腫瘍ではどのような発現動態を示しているのか？などと言った事に非常に興味を持たれる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。